

1/5/1 (Item 1 from file: 351)
 DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
 (c) 2007 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0002750631

WPI ACC NO: 1983-790365/198342

XRAM Acc No: C1983-100155

2-Substd.-3-carboxy-alkyl-iso-indolin-1-one derivs - useful as central nervous system active anti-anxiety and anticonvulsant agents

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE)

Inventor: HIRAGA K; SAJI Y

Patent Family (17 patents, 19 countries)

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Update
EP 91241	A	19831012	EP 1983301656	A	19830324	198342 B
WO 1983003410	A	19831013	WO 1982JP96	A	19820402	198342 E
			WO 1982JP401	A	19821007	
			WO 1983JP32	A	19830205	
JP 58189163	A	19831104	JP 198357228	A	19830331	198350 E
DK 198301369	A	19831121	DK 19831369	A	19830325	198402 NCE
HU 29141	T	19840130				198411 E
WO 1984001576	A	19840426	WO 1982JP96	A	19820402	198418 E
			WO 1982JP401	A	19821007	
			WO 1983JP32	A	19830205	
WO 1984003089	A	19840816	WO 1982JP96	A	19820402	198434 E
			WO 1982JP401	A	19821007	
			WO 1983JP32	A	19830205	
			WO 1983JP32	A	19830205	
CA 1196330	A	19851105				198549 E
US 4590189	A	19860520	US 1983478478	A	19830324	198623 NCE
			US 1986832138	A	19860423	
SU 1376941	A	19880223	SU 3773895	A	19840710	198836 E
SU 1382400	A	19880815	SU 3576799	A	19830401	198841 E
US 4788191	A	19881129	US 1986832138	A	19860423	198850 NCE
EP 91241	B	19881228	EP 1983301656	A	19830324	198901 E
DE 3378763	G	19890202				198906 E
US 4879293	A	19891107	US 1986832138	A	19860423	199003 NCE
			US 1988241851	A	19880908	
KR 199007780	B	19901020				199203 E
JP 1993002668	B	19930113	JP 198357228	A	19830331	199305 E

Priority Applications (no., kind, date): US 1988241851 A 19880908; US 1986832138 A 19860423; DK 19831369 A 19830325; US 1983478478 A 19830324; WO 1982JP401 A 19821007; WO 1982JP96 A 19820402; WO 1983JP32 A 19830205

Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
EP 91241	A	EN	53		

Regional Designated States,Original: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

WO 1983003410 A JA

National Designated States,Original: MC

WO 1984001576 A JA

National Designated States,Original: MC

WO 1984003089 A JA

National Designated States,Original: MC

CA 1196330 A EN

EP 91241 B EN
Regional Designated States, Original: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
JP 1993002668 B JA 30 Based on OPI patent JP 58189163

Alerting Abstract EP A

2-Substd.-3-carboxyalkyl isoindolin-1-one derivs. and analogues of formula (I) and their salts are new. (X is an opt. substd. cyclic gp.; Y is COOH opt. esterified or amidated; Z is -CH:CH-CH: CH-, -S(CH₂)-S-, -N:CH-CH:N- or -(CH₂)_m-; l is 1-3; m is 3-5; n is 1-3; and ring A is opt. substd. by halogen, NO₂, NH₂, alkanoylamino, alkoxycarbonyl, COOH or CONH₂).

Cpds. (I) are CNS active agents esp. antianxiety agents, with only weak hypnotic and muscle relaxant effects; and the minimal lethal dose in mice is over 500 mg/kg compared with a minimal effective dose in rats of 2.5 mg/kg. (I) are also anticonvulsants. Dose is 0.001-50 mg/kg daily.

Equivalent Alerting Abstract US A

New condensed pyrrolinone derivs. have the formula (I) in which X is a cyclic gp selected from phenyl, naphthyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolyl, naphthyridinyl, thiazolyl, benzothiazolyl or 3-7C-cycloalkyl, each opt. substd. by 1-3 substituents; Y is COOH, COOR₁ or -CO-NR₂R₃ in which R₁ is 1-4C alkyl, phenyl-1-4C-alkyl or phenyl and R₂ and R₃ are the same or different and are H, 1-4C alkyl, phenyl-1-4C-alkyl, phenyl, thiazolyl or benzothiazolyl which are unsubstd. or substd. by halogen OH, 1-4C alkoxy, 2-5C alkoxycarbonyl or di-1-4C -alkylamino, or NR₂R₃ is a cyclic gp. selected from pyrrolidinyl, piperidino, hexahydroazepinyl, piperazinyl, morpholino or thiazolidinyl, each cyclic gp. being opt. substd. by 1 or 2 OH, 1-4C alkoxy, 1-4C alkyl, 2-5C alkoxycarbonyl, phenyl-1-4C-alkyl, phenyl, piperidino or pyridyl gps; Z is -CH=CH-CH=CH- or -(CH₂)_m in which m is 3, 4 or 5; ring A is opt. substd. by 1 or 2 halogen, NO₂, amino, 2-5C-alkanoylamino, 2-5C-alkoxycarbonyl, carboxy or carbamoyl gps; and n is 1, 2 or 3 provided that when n is 2 or 3, pg. X and ring A are unsubstd.; or pharmaceutically acceptable salts.

USE - As active ingredients in anti-anxiety compsns. (24pp)d

Equivalent Alerting Abstract US A

Fused ring pyrrolone derivs. of formula (I) and their salts are new. In (I), X is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolyl, naphthyridinyl, thiazolyl, benzothiazolyl or 3-7C cycloalkyl, the gp. being attached through a carbon atom and opt. substd. by halogen atom or 1-4C alkoxy; Y is -COOH, -COOR₁ or -CONR₂R₃ (where R₁ is 1-4C alkyl, phenyl 1-4C alkyl or phenyl and R₂-3 are each H, 1-4C alkyl, phenyl 1-4C alkyl, phenyl, thiazolyl or benzothiazolyl opt. substd. by halogen, OH, 1-4C alkoxy, 2-5C alkoxycarbonyl and di(1-4C)alkylamino, or NR₂R₃, is pyrrolidinyl, piperidino, hexahydroazepinyl, piperazinyl, morpholino or thiazolidinyl opt. substd. by OH, 1-4C alkoxy, 1-4C alkyl, 2-5C alkoxycarbonyl, phenyl-(1-4C)alkyl, phenyl, piperidino or pyridyl; and L is 1, 2 or 3.

USE - (I) have a strong anti-anxiety effect on mammals and are useful for the prevention or treatment of e.g. psychomotoric disease and anxiety neurosis. (24pp)i

Equivalent Alerting Abstract US A

Pyrrol(3,4-b)pyrazine derivs. of formula (I) and salts are new. Y is Ph, naphthyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, quinolyl, naphthyridinyl, thiazolyl, benzothiazolyl, 3-7C cycloalkyl, all opt. attached via C, gp. and all opt. substd. 1 halo or 1 1-4C alkoxy; Y is COOH, COOR₁, CONR₂R₃, where R₁ is 1-4C alkyl, Ph(1-4C)alkyl, Ph, and R₂ and R₃ are each H, 1-4C

alkyl, Ph(1-4C)alkyl, Ph, thiazolyl, benzothiazolyl, all opt. subst. halo, OH, 1-4C alkoxy, 2-5C alkoxycarbonyl di(1-4C)alkylamino, or NR2R3 is pyrrolidinyl, piperidino, hexahydroazepinyl, piperazinyl, morpholino, thiazolidinyl, all opt. subst. OH, 1-4C-alkoxy or -alkyl 2-5C alkoxycarbonyl Ph(1-4C)alkyl, Ph, piperidino, pyridyl. Esp. cpds. are e.g. 6-(5-chloro-3-pyridyl)-6,7-dihydro-7-piperidinocarbonylmethyl-5H--pyrrolo(3,4-b)pyrazin-5-one.

USE - Antianxiety agents without hypnotic, muscle relaxing or drug dependency effects used for inhibition of psychometric disease or anxiety neurosis. Dose e.g. 0.1-100 (0.5-20) mg/day. (23pp)

Title Terms/Index Terms/Additional Words: SUBSTITUTE; CARBOXY; ALKYL; ISO; ONE; DERIVATIVE; USEFUL; CENTRAL; NERVE; SYSTEM; ACTIVE; ANTI; ANXIETY; ANTICONVULSANT; AGENT; INDOLINONE; CNS

Class Codes

International Classification (Main): C07D-209/46

(Additional/Secondary): A61K-031/33, A61K-031/40, A61K-031/405, A61K-031/41, A61K-031/425, A61K-031/44, A61K-031/445, A61K-031/47, A61K-031/495, A61K-031/50, A61K-031/505, A61K-031/53, A61K-031/535, A61K-031/55, C07D-209/02, C07D-209/44, C07D-209/52, C07D-221/00, C07D-241/00, C07D-339/00, C07D-401/02, C07D-401/04, C07D-401/06, C07D-401/10, C07D-401/12, C07D-403/04, C07D-403/06, C07D-403/14, C07D-409/14, C07D-413/02, C07D-413/14, C07D-417/06, C07D-417/12, C07D-471/04, C07D-487/04, C07D-495/04

US Classification, Issued: 514212000, 514230800, 514232800, 514233800,

514234200, 514235200, 514253000, 514254000, 514256000, 540602000, 544362000, 544363000, 544368000, 544369000, 544373000, 546113000, 546159000, 546160000, 546163000, 546201000, 548159000, 548181000, 548468000, 514230800, 514212000, 514233800, 514253000, 514254000, 514256000, 514269000, 514273000, 514323000, 514421000, 540602000, 540603000, 544144000, 544238000, 544298000, 544333000, 544359000, 544368000, 544373000, 546122000, 546159000, 546167000, 546171000, 546189000, 546200000, 548159000, 548181000, 548182000, 548453000, 514249000, 514212000, 514234200, 514235200, 514253000, 514254000, 514300000, 514314000, 514322000, 514365000, 514367000, 514368000, 514370000, 540596000, 540599000, 540600000, 544117000, 544238000, 544295000, 544331000, 544333000, 544350000, 544357000, 544360000, 544362000, 544363000, 544364000, 544368000, 544369000, 544405000, 546122000, 546167000, 546193000, 546198000, 546199000, 546200000, 546270000, 548159000, 548181000, 548453000, 548454000, 548468000, 548470000, 548471000, 548472000, 548482000

File Segment: CPI

DWPI Class: B02

Manual Codes (CPI/A-M): B06-D03; B06-D04; B06-D08; B06-F03; B12-C10; B12-D04

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—189163

⑤ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和58年(1983)11月4日

C 07 D 209/46

6807—4C

209/52

6807—4C

401/04

8214—4C

401/06

8214—4C

401/12

8214—4C

417/06

7431—4C

417/12

7431—4C

471/04

1 1 3

6664—4C

487/04

1 1 1

8115—4C

495/04

1 1 1

7252—4C ※

発明の数 1

審査請求 未請求

(全 21 頁)

⑭ 縮合ピロリノン誘導体

⑯ 発明者 平賀謙太郎

長岡京市竹の台3番地 (C3—302)

⑮ 特 願 昭58—57228

⑯ 出 願 昭58(1983)3月31日

優先権主張 ⑰1982年4月2日⑱世界知的所有権機関(WO)・モナコ(MC)

⑲PCT/JP82/00096

⑰ 出 願 人 武田薬品工業株式会社

大阪市東区道修町2丁目27番地

⑳ 代 理 人 弁理士 天井作次

最終頁に続く

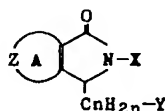
明 細 書

1. 発明の名称

縮合ピロリノン誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 式



(式中、Xは置換されていてもよい環状基を、Yはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルを、Zは—CH=CH—CH=CH—、—S—(CH₂)_g—S— (gは1～3の整数)、—N=CH—CH=N— または—(CH₂)_m— (mは3～5の整数)で表わされる基を示し、Aはハロゲン、ニトロ、アミノ、アルカノイルアミノ、アルコキシカルボニル、カルボキシまたはカルバモイルで置換されていてもよい。nは1～3の整数を示す)で表わされる化合物またはその塩。

(2) XがC₁—₄アルコキシもしくはハロゲンで置換されていてもよいフェニル、ピリジル、キノリ

ルまたはナフチリジニルである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(3) Yがアミド化されたカルボキシルである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(4) Zが—CH=CH—CH=CH—で表わされる特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(5) Zが—S—(CH₂)_g—S—で表わされる特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(6) nが1である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(7) アミド化されたカルボキシルが環状アミノカルボニルである特許請求の範囲第3項記載の化合物。

(8) XがC₁—₄アルコキシもしくはハロゲンで置換されたフェニルで、Yが環状アミノカルボニルで、Zが—CH=CH—CH=CH—である特許請求の範囲第6項記載の化合物。

(9) XがC₁—₄アルコキシもしくはハロゲンで置換されたフェニルで、Yが環状アミノカルボニルで、Zが—S—(CH₂)_g—S—である特許請求の範囲第6項記載の化合物。

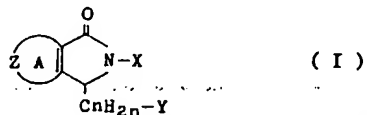
3. 発明の詳細な説明

特開昭58-189163 (2)

本発明は医薬またはその中間体として有用な新規縮合ピロリノン誘導体に関する。

従来、抗不安剤としてはベンゾジアゼピン系化合物が一般に用いられているが、薬剤依存性や催眠作用、筋弛緩作用などの副作用があり、必ずしも満足すべきものとはいえない。本発明者らは非ベンゾジアゼピン系化合物を抗不安剤として開発すべく研究を重ねた結果、優れた作用を有する化合物の製造に成功し、本発明を完成した。

本発明は式



(式中、Xは置換されていてもよい環状基を、Yはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を、Zは $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_4-\text{S}-$ (4は1~3の整数)、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ または $-(\text{CH}_2)_m-$ (mは3~5の整数)で表わされる基を示し、A環はハロゲン、ニトロ、アミノ、アルカノイルアミノ、アルコキ

$-\text{CH}-$ であるか、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_4-\text{S}-$ (4としては、1または2が好ましい)であることが好ましい。

Xで示される環状基としては、たとえばアリール基(例、フェニル、ナフチル)、異環環基(例、ビリジル、ピリダジニル、ピラジニル、ピリミジニル、キノリル、ナフチリジニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル)、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル基(例、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタチル)などがあげられるが、とりわけフェニル、ビリジル、キノリル、ナフチリジニルが好ましい。これらの環状基は1~3個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえばハロゲン(例、Cl, Br, F, I)、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル)、 $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ)、メチレンジオキシ、フェノキシ、ベンジロキシ、ヒドロキシ、 $\text{C}_2\sim 5$ アルカノイルオキシ(例、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチロニルオキシ)、アミノ、ジ $\text{C}_1\sim 4$ アルキルアミノ(

シカルボニル、カルボキシまたはカルバモイルで置換されていてもよい。nは1~3の整数を示す)で表わされる化合物およびその塩を提供するものである。

上記式(I)に関し、A環は1~2個の同一または異なる前記置換基で置換されていてもよい。かかる置換基のうちハロゲンとしては、塩素、臭素、フッ素、ヨウ素があげられ、アルカノイルアミノとしては、 $\text{C}_2\sim 6$ アルカノイルアミノ(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)があげられ、アルコキシカルボニルとしては $\text{C}_2\sim 5$ アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなど)があげられる。これらの置換基は、A環のいずれの位置に存在してもよいが、Zが $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ の場合、イソインドリノンとして5位または/および6位に存在することが好ましい。

Zが $-(\text{CH}_2)_m-$ である場合mは4であることが好ましい。Zとしては、とりわけ $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$

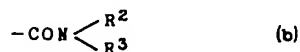
例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ)、 ω -ヒドロキシ $\text{C}_1\sim 3$ アルキル(例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、 $\text{C}_2\sim 5$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル)、ベンゾイル、アミド、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、 $\text{C}_1\sim 4$ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ)、 $\text{C}_2\sim 5$ アルカノイルオキシ $\text{C}_1\sim 3$ アルキル(例、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシメチル)、 $\text{C}_2\sim 5$ アルカノイルアミノ(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ)、アルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)などがあげられる。

前記した環状基は、とりわけ無置換であるか1個のハロゲンまたは $\text{C}_1\sim 4$ アルコキシで置換されたものが好ましい。

Yで示されるカルボキシル基はエステル化またはアミド化されていてもよく、エステル化されたカルボキシル基は式



で表わされ、アミド化されたカルボキシ基は式



で表わされる。

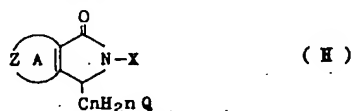
式(a)における R^1 は C_{1-4} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル)、フェニル- C_{1-4} アルキル (例、ベンジル)、フェニルなどを示す。

式(b)における R^2 および R^3 は同一または異なつて水素、 C_{1-4} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、フェニル- C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチル、 α -メチルベンジル)、フェニル、チアゾリル、ベンゾチアゾリルなどを示し、これらの基は、たとえばハロゲン (例、Cl, Br, F, I)、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ)、 C_{2-5} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、ジ- C_{1-4} アルキルアミノ (例、ジ

ン、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、トリフルオロメチルなどの置換基を有していてもよい。

CnH_{2n} で表わされる飽和炭化水素は直鎖状、分子状のいずれでもよく、とりわけ n が 1 または 2 であるものが好ましい。

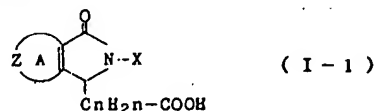
本発明化合物 (I) は、たとえば式



(式中、各記号は前記と同意義、Q は COOR^4 (R^4 は低級アルキルを示す) または CN を示す) で表わされる化合物を加水分解し、必要によりエステル化またはアミド化することにより製造することができる。

具体的には、

(1) Y がカルボキシ基である化合物 (I)、すなわち式



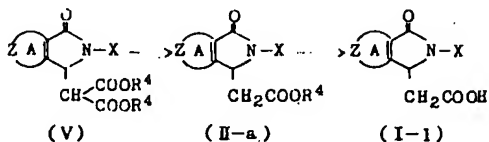
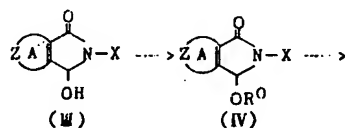
特開昭58-189163 (3)

メチルアミノ、ジエチルアミノ)などの置換基を有していてもよい。

また、 R^2 と R^3 は隣接するNと共に環状アミノ基を形成していてもよく、かかる環状アミノ基は通常 5-7 員環で上記Nの他に第2ヘテロ原子としてN、OまたはSを含有していてもよい。環状アミノ基の具体例としては、ピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チアゾリジニル、ヘキサヒドロアゼピニルなどがあげられる。これらの環状アミノ基は1-2個の置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、たとえばヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ)、 C_{1-4} アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、 C_{2-5} アルコキシカルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、フェニル- C_{1-4} アルキル (例、ベンジル、フェネチル、 α -メチルベンジル)、フェニル、ピペリジノ、ピリジニルなどがあげられ、これらのうち置換基 (例、フェニルなど) はさらにハロゲ

(式中、各記号は前記と同意義)の化合物は次の反応によつて製造し得る。

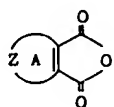
・ $n = 1$ の場合



(反応式中、各記号は前記と同意義、 R^0 は低級アルキル基を示す)

出発物質となる一般式 (III) の化合物は J. Org. Chem., 26, 2273 (1961) に記載されている方法に準じて製造するか、たとえば特公昭 48-11940, 特開昭 52-100495 号公報, Helv. Chim. Acta, 52, 2228 (1965), J. Heterocycl. Chem., 7, 1211 (1970), Chem. Ber., 40, 4850 (1907) に記載された方法またはこれらに準じて

製造される一般式(Ⅱ)の化合物を出発原料とし、
J. Org. Chem., 26, 2273 (1961)に記載されてい
る方法に従つて製造することができる。



(Ⅱ)

(式中、各記号は前記と同意義)

一般式(Ⅱ)の化合物を低級アルカノール(R^1 OH)に溶解し、触媒量の濃塩酸を加えて加熱すれば容易にアルキルエーテル(Ⅳ)が得られる。

(Ⅳ)は通常のフリーデルクラフツ反応の条件、たとえばジクロロメタンもしくはジクロロエタンを溶媒として塩化アルミニウムの存在下にマロン酸ジエステル(例、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル)と反応させることによつて化合物(Ⅴ)に導かれる。次に(Ⅴ)をジメチルスルホキシド中、当量より少し多い塩化ナトリウムと水の存在下に170-180℃に加熱すると(Ⅱ-a)が得られる。ついで(Ⅱ-a)を、たとえば炭酸カリ、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの

すなわち(Ⅴ)を例えば、水酸化ホウ素リチウムで還元することにより一般式(Ⅵ)の化合物が得られる。本反応はテトラヒドロフラン中、通常室温で実施されるが、必要に応じて冷却または加熱により反応速度を調節してもよい。(Ⅵ)にピリジン中でメタンスルホンクロリドを反応させてメシレート(Ⅶ)とし、これにシアン化カリウムを反応させると一般式(Ⅱ-b)の化合物が得られる。本反応は含水のメタノールまたはエタノールなどを溶媒とし、加熱還流することによつて行われる。かくして得られた(Ⅱ-b)は加水分解反応によつてnが2である化合物(Ⅰ-1)に導かれる。該加水分解反応はたとえば濃塩酸中での加熱還流などニトリル基の一般的な加水分解条件で実施することができる。

・ n = 3 の場合

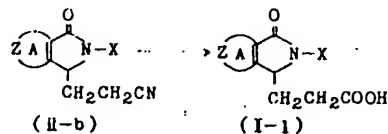
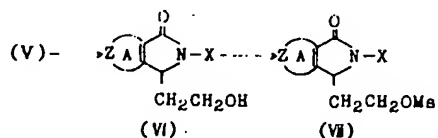
この場合は前記一般式(Ⅶ)の化合物を出発物質として下記の反応によつてnが3である化合物(Ⅰ-1)を製造できる。

特開昭58-189163(4)

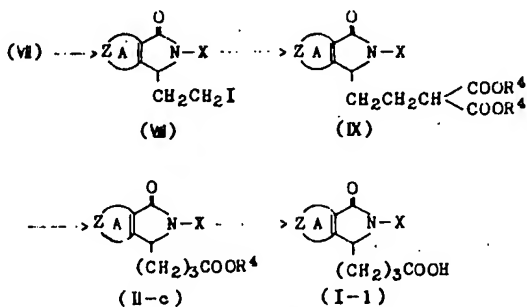
塩基の存在下で加水分解すると(Ⅰ-1)が得られる。本反応は通常メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中で行われる。反応温度は-10℃~100℃の範囲が用いられ、通常は室温から溶媒(例、メタノール)の沸点の間で行われる。

・ n = 2 の場合

この場合は前記一般式(Ⅴ)の化合物を出発物質として、下記の反応によつてnが2である化合物(Ⅰ-1)を製造することができる。



(反応式中、Ms はメタンスルホニル基を、他の記号は前記と同意義)



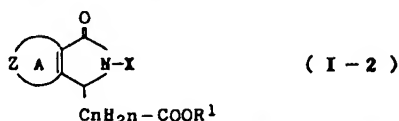
(反応式中、各記号は前記と同意義)

すなわち式(Ⅶ)の化合物をアセトン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフランなどの有機溶媒中でヨウ化ナトリウムと加熱下に反応させてヨウ化物(Ⅷ)に導き、次にこれをマロン酸ジエステル(例、マロン酸ジメチル、マロン酸ジエチル)と反応させると一般式(Ⅸ)の化合物が得られる。(Ⅸ)は(Ⅴ)から(Ⅰ-1)を製造する場合と同様に、まず(Ⅱ-c)に導かれ、加水分解反応によつてnが3である化合物(Ⅰ-1)を与える。

(2) Yがエステル化されたカルボキシル基である

特開昭58-189163(5)

化合物(Ⅰ)、すなわち式



(式中、 R^1 は前記と同意義)の化合物は、上記(Ⅰ)で得られるカルボン酸(Ⅰ-1)またはその反応性誘導体を式



(式中、 R^1 は前記と同意義)で表わされるアルコールと反応させてエステル化することにより製造し得る。

カルボン酸(Ⅰ-1)をアルコール(Ⅰ)と反応させる場合は両者の混合物を触媒の存在下に加熱することによつてエステル(Ⅰ-2)が得られる。該反応は通常過剰のアルコール(Ⅰ)を用い、反応によつて生成する水を共沸によつて除去することによつて促進し得る。触媒としては硫酸、塩酸などの無機酸、パトルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物などの有機酸またはその無水物、スズ

、コバルト、鉄、アルミニウムなどの重金属の塩(例、 $BuSnO_2H$ 、 Bu_2SnO)などがあげられる。(Ⅰ-1)にアルコール(Ⅰ)を反応させて(Ⅰ-2)を生成せしめる別の方法としては、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾールなどの脱水試薬の存在下に行う方法がある。本反応は通常ピリジン中で行われるが、本反応を阻害しない限り他のいずれの有機溶媒も使用され得る。反応温度は $-20^\circ C \sim 150^\circ C$ 程度の範囲で、通常は室温で好都合に行われる。

また、(Ⅰ-1)の反応性誘導体としては、たとえば酸ハライド(例、酸クロリド、酸ブロミド)、(Ⅰ-1)2分子から水1分子を脱水することによつて得られる酸無水物、(Ⅰ-1)のカルボキシル基の水素が、たとえばエトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などで置き換えられた混合酸無水物などが挙げられる。これらとアルコール(Ⅰ)の反応は通常、たとえばエーテル、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロ

ロホルム、ジメチルホルムアミドなど本反応を阻害しないあらゆる溶媒中で行うことができる。本反応は必要に応じて、たとえばピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミンなどの塩基の存在下に行われ、反応温度は $-10^\circ C \sim 100^\circ C$ 程度、好ましくは $0^\circ C \sim 30^\circ C$ である。

(Ⅰ-2)はまた(Ⅰ-1)のアルカリ金属塩(例、ナトリウム塩)あるいは銀塩に式



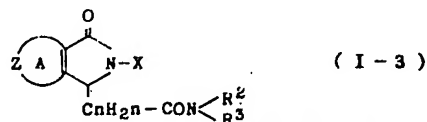
(式中、 R^1 は前記と同意義、 B はハロゲンを表わす)で表わされるハロゲン化物を反応させることによつても製造することができる。

(Ⅰ-2)において特に R^1 が第三級ブチル基の化合物は(Ⅰ-1)をイソブチレンに付加させることによつても製造できる。本反応は硫酸、三弗化ホウ素の如き酸触媒の存在下に行われる。

さらに、前記の化合物(Ⅳ)から(Ⅱ-a)を合成する工程においてマロン酸ジ低級アルキルエ

ステルやその他の種々のエステルを用いることによつても対応するエステル(Ⅰ-2)を製造することができる。

(3) Y がアミド化されたカルボキシル基である化合物(Ⅰ)、すなわち式



(式中、各記号は前記と同意義)で表わされる化合物は、上記、式(Ⅰ)で得られるエステル(Ⅰ-2)あるいはカルボン酸(Ⅰ-1)またはその反応性誘導体に式



(式中、各記号は前記と同意義)で表わされるアミン化合物を反応させることにより製造し得る。

エステル(Ⅰ-2)とアミン化合物(Ⅱ)を反応させてアミド化合物(Ⅰ-3)を製造する場合、反応は通常無溶媒ないしトルエン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル、テト

特開昭58-189163 (6)

ラビドロフラン、ジメチルホルムアミドなど、本反応を阻害しない限りあらゆる溶媒が使用できる。本反応は必要に応じて、たとえばビリジン、ピコリン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノビリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの塩基や、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、などの酸、塩化リチウム、塩化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化リチウム、臭化リチウム、臭化ナトリウムなどのアルカリ金属塩存在下に行われる。反応温度は通常0°~260℃程度、好ましくは60°~130℃である。

上記化合物(I-1)のカルボキシル基における反応性誘導体としては、前述の(2)の方法において用いられるものの他にたとえばN-ヒドロキシジアルキルイミドエステル類(例、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、N-ヒドロキシフタル酸イミドエステル、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルキシイミドエステル)などがあげられる。反応は通常たとえばジクロロメ

タン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの溶媒中で行われるが本反応を阻害しない限りあらゆる溶媒が使用できる。本反応は必要に応じて、たとえばビリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノビリジン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチレンジアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなどの塩基の存在下に行われる。反応温度は通常-10℃~100℃程度、好ましくは0℃~30℃である。(I-1)を反応性誘導体とせず、そのまま用いる場合は、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジドなどの脱水試薬の存在下に反応を行う。また、たとえばビリジン、ピコリン、トリエチルアミン、水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に反応させることもできる。反応温度は通常約-20℃~150℃の範囲で行われ、ほとんどの場合常温でも充分反応が進行する。

さらにnが1である化合物(I)は、別途、前

記した化合物(Ⅲ)を式

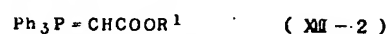


(式中：Yは前記と同意義)で表わされる化合物と反応させることにより一工程で製造することができる。

本反応はたとえばトルエン、酢酸エチル、メトキシエタン等の有機溶媒中で行われるが、本反応を阻害しない限り他のいずれの有機溶媒も使用され得る。反応温度は通常10℃~120℃である。なおYがエステル化されたカルボキシル(I-2, n=1)の場合はアミン化合物(Ⅱ)と前述の反応条件下に処理することによりアミド体(I-3, n=1)が得られるが、もし必要ならば、これを一旦加水分解によつてカルボン酸とした後、酸塩化物、あるいは混合酸無水物等の反応性誘導体としてアミン類と反応させるか、カルボニルジイミダゾールまたはシアノリン酸ジエチルなどの酸活性化剤存在下に上記カルボン酸とアミン類を反応させることによつてもYがアミド化されたカルボキシルである化合物(I-3, n=1)に導

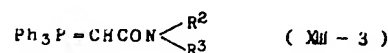
くことができる。

上記化合物(XII)の中、式

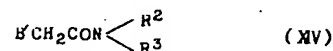


(式中、R¹は前記と同意義)で表わされる化合物は公知化合物であり例えばHelv. Chim. Acta, 44, 1242(1957)に記載された方法により製造することができる。

また、式

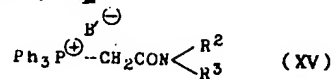


(式中、R², R³は前記と同意義)で表わされる化合物は新規化合物であり、例えば、α-ハロゲン酢酸アミド化合物



(式中、Bはハロゲンを示し、R², R³は前記と同意義)とトリフェニルホスフィンを自体公知の方法、たとえばトルエン、ベンゼン、酢酸エチル、アセトニトリルあるいはジメチルホルムアミド中10~120℃に加熱することにより得られ

るホスホニウム塩



〔式中、B、R²、R³ は前記と同意義〕を、自体公知の方法、たとえば水溶液中、0～50℃でアルカリたとえば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムを作用させることにより製造することができる。

本化合物(XV-3)は、本発明の化合物(I:n=1)の製造中間体として有用であるのみならず、種々のアルデヒドやケトンを反応させることにより対応するメチレンカルボキサミドを製造することができ、種々の化合物の合成中間体としても有用である。

上記の各反応によつて得られる本発明化合物(I)、すなわち化合物(I-1)、(I-2)および(I-3)は、自体公知の分離精製手段(例、抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー)によつて反応液から単離することができる。

本発明化合物のうちYがカルボキシル基である

る。本発明の化合物は最小致死量(MLD)がマウスにおいて500mg/kg以上、最小有効量(MED)がラットにおいて25mg/kg以下で、薬理安全域は極めて広く、また現在抗不安剤として市販されているベンゾジアゼピン系薬剤と比較して副作用としての催眠作用、筋弛緩作用が極めて弱く、人を含む哺乳動物の抗不安剤として安全かつ有用である。対象疾患名としては、たとえば自律神経失調症、神経性嘔吐症、神経性皮膚炎、円形脱毛症、神経性狭心症、神経性呼吸困難症など種々の心身症、不安神経症があげられこれらの病気の予防または治療に用いることができる。また本化合物には抗せれん作用も認められ、たとえばてんかん、外傷性せれんなどに用いることもできる。本化合物はたとえば錠剤・顆粒剤・カプセル剤、注射剤・坐剤など種々の剤型で人を含む哺乳動物に経口的もしくは非経口的に投与される。投与量は病気の種類、症状などにより異なるが動物に対しては1日につき体重1kg当たり通常約0.001～50mg、人に対しては成人1日当たり0.1～100

特開昭58-189163(7)

(I-1)は塩、たとえばナトリウム、カリウム、カルシウムなどの金属塩として単離することもできる。また、本発明の化合物(I)が塩基性である場合には酸との塩の形で単離することもでき、かかる塩としては、たとえば無機酸との塩(例、塩酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩など)あるいは有機酸との塩(例、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、シユウ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩など)の医薬として許容される塩があげられる。

また、本発明の化合物には光学異性体が存在するが、これらの異性体およびラセミ体のいずれもが当然本発明の範囲に包含されるものである。上記の各方法においては、通常(I)はラセミ体として得られるが、所望により光学分割の常法によつて二種の光学活性体に分割することができるし、光学活性体を得ることができる。

本発明の化合物(I)、とりわけ(I-3)は中枢神経系に作用し、ラットにおけるアンチコンフリクト試験において強い抗不安作用が認められ

り、好ましくは0.5～20mgである。

また、前述の製造法からも明らかのように、本発明化合物(I-1)および(I-2)は(I-3)の製造中間体としても有用な化合物である。

以下に試験例、参考例、実施例などを示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明がこれらの範囲に限定されるものではない。

試験例

本発明化合物(I)の薬理学的性質を放射性物質で標識されたジアゼパムのベンゾジアゼピン受容体からの置換能を測定することによつて検討した。

1. 試験法

Specific benzodiazepine receptor binding は C. Braestrup and R. F. Squires (European J. Pharmacol., vol. 48, 263-270, 1978)の方法に準じて行なつた。すなわち、9～10週令のSD系雄性ラットの大脳皮質から得られた粗ミトコンドリア画分を50mM Tris-HCl buffer (pH 7.4)で懸濁し、数種類の濃

度の被検薬物と ^3H -diazepam (最終濃度 2 nM) を 4 じ 20 分間 incubate した。その後この懸濁液を Whatman GF/B glass fiber filter でろ過し、filter 上の ^3H -diazepam の放射活性を液体シンチレーション法で測定した。 ^3H -diazepam binding 量を 50 % 抑制する場合の被検薬の濃度を IC_{50} 値とした。

(試験結果)

第 1 表

(^3H) diazepam の specific binding に対する効果

化合物(I) A 環	X	n	Y	IC_{50} (nM)
		1		8.86
		1		19.50
		1		1.99
		1		0.794
		1		4.46
		1		2.40

留物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 500 ml を加えて酢酸エチルで抽出した。水洗、乾燥後溶媒を留去すると 3-メトキシ-2-フェニルイソインドリン-1-オンの結晶 2.8 g が得られた。酢酸エチルから再結晶、融点 83-84 °C。

元素分析値 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

計算値: C 75.30; H 5.48; N 5.85

実験値: C 75.57; H 5.33; N 5.93

(b) 上記生成物 8.3 g、ジエチルマロネート 6.7 g、ジクロロエタン 50 ml の溶液を塩化アルミニウム 7.5 g、ジクロロエタン 80 ml の懸濁液に室温でかき混ぜながら滴下した。滴下後、40 分間加熱還流し、ついで反応液を冷却した後、6 N 塩酸 300 ml を加えて、室温で 1 時間かき混ぜた。ジクロロエタン 150 ml を加えてよく振り混ぜ、有機層を分取した。水、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥後溶媒を留去すると油状物として 3-オキシ-2-フェニルイソインドリン-1-マロン酸エチルエステル 1.05 g が得られた。

特開昭58-189163(8)

化合物(I) A 環	X	n	Y	IC_{50} (nM)
		1		0.645
		1		3.80
		1		4.90
		1		9.55
		1		5.75
		1		1.05
		1		7.58

実施例 1

3-オキシ-2-フェニルイソインドリン-1-酢酸

(a) 3-ヒドロキシ-2-フェニルイソインドリン-1-オン 2.7 g をメタノール 300 ml に溶解し、これに濃塩酸 1 ml を加えて 1.5 時間加熱還流した。メタノール 200 ml を減圧下に留去し、残

(c) 上記生成物 1.05 g をジメチルスルホキシド 20 ml に溶解し、水 0.5 l g、塩化ナトリウム 1.7 g を加えて 170 °C ~ 180 °C に加熱しながら 3 時間かき混ぜた。冷却後反応液を氷水 500 ml に注入し、酢酸エチルとエーテル 1:1 の混合物 400 ml を用いて抽出した。水洗、脱水後溶媒を留去すると残留物は結晶化した。ヘキサンで洗ってろ取すると 3-オキシ-2-フェニルイソインドリン-1-酢酸エチルエステル 5.6 g が得られた。エーテルから再結晶して精製した。融点 109 °C ~ 110 °C

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

計算値: C 73.20; H 5.80; N 4.74

実験値: C 72.89; H 5.61; N 4.79

(d) 上記結晶 5 g をメタノール 50 ml に溶解し、これに 15 % 炭酸カリウム水溶液を 15 ml 加えて 1.5 時間加熱還流した。メタノールを減圧下に留去し、残留物に水 100 ml、エーテル 100 ml を加えて振り混ぜた。水層を分取し、濃塩酸を加えて酸性にし、析出する結晶をろ取、乾燥した。メ

特開昭58-189163 (9)

タノールと酢酸エチルから再結晶して精製すると
題記化合物が得られた。融点 204-205℃。
収量 3.8g。

元素分析値 $C_{16}H_{13}NO_3$

計算値: C 71.90; H 4.90; N 5.24

実験値: C 72.07; H 5.00; N 5.30

実施例 2

実施例 1 と同様にして 3-ヒドロキシ-2-置換フェニルイソインドリン-1-オンより下記の
3-オキソ-2-置換フェニルイソインドリン-1-酢酸が得られた。

i) 3-オキソ-2-(2-クロロフェニル)イソインドリン-1-酢酸

融点 163-165℃

元素分析値 $C_{16}H_{12}NO_3Cl$

計算値: C 63.82; H 4.00; N 4.64

実験値: C 63.79; H 4.12; N 4.77

ii) 3-オキソ-2-(3-クロロフェニル)イソインドリン-1-酢酸

融点 157-160℃

元素分析値 $C_{16}H_{12}NO_3Cl$

計算値: C 63.69; H 4.00; N 4.64

実験値: C 63.82; H 4.04; N 4.46

iii) 3-オキソ-2-(4-クロロフェニル)イソインドリン-1-酢酸

融点 204-205℃

元素分析値 $C_{16}H_{12}NO_3Cl$

計算値: C 63.69; H 4.00; N 4.64

実験値: C 63.74; H 3.97; N 4.16

iv) 3-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)イソインドリン-1-酢酸

融点 222-223℃

元素分析値 $C_{17}H_{15}NO_4$

計算値: C 68.67; H 5.08; N 4.71

実験値: C 68.49; H 4.90; N 4.69

v) 3-オキソ-2-(5-クロロ-2-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸

融点 159-160℃

元素分析値 $C_{15}H_{11}N_2O_3Cl$

計算値: C 59.51; H 3.66; N 9.25

実験値: C 59.76; H 3.66; N 9.11

実施例 3

2-フェニル-3-ピペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オン

3-オキソ-2-フェニルイソインドリン-1-酢酸 1.8g にチオニルクロライド 7ml を加えて 70℃ に約 10 分間加熱し、ついでチオニルクロライドを減圧下に留去すると酸塩化物が得られた。ピペリジン 0.62g、塩化メチレン 3.0ml の溶液にトリエチルアミン 1ml を加え、室温でかき混ぜながら、これに上記の酸塩化物を少しずつ加えた。そのまま室温で 30 分間かき混ぜた後塩化メチレン 10.0ml を追加して水洗し、乾燥後溶液を留去すると結晶 1.8g が得られた。酢酸エチルから再結晶して精製した。融点 122-123℃, 134-136℃ (二重融点)

元素分析値 $C_{21}H_{22}N_2O_2$

計算値: C 75.42; H 6.63; N 8.38

実験値: C 75.42; H 6.44; N 8.25

実施例 4

実施例 3 と同様にして第 2 表に示す化合物が得られた。

第 2 表

元素分析値
計算値
(実験値)

融点 (℃) 分子式

	X ¹	R ² R ³	融点 (℃)	分子式	C	H	N
1	H		89~90	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂	74.51 (74.45)	6.88 (6.94)	8.69 (8.78)
2	H		110~118	C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	77.81 (77.95)	5.99 (6.00)	7.56 (7.34)
3	H		199~200	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂	74.97 (74.79)	6.29 (6.03)	8.74 (8.64)
4	H		122~123* 134~136	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂	75.42 (75.42)	6.63 (6.44)	8.38 (8.25)
5	H		134~135	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	75.83 (75.93)	6.94 (6.67)	8.04 (7.96)
6	H		104~105	C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₄	70.91 (71.03)	6.45 (6.55)	6.89 (6.99)
7	H		221~223	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₃	76.03 (75.71)	6.15 (6.18)	6.57 (6.27)

30	P-OCH ₃		138~140	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃	6953, 664, 1108 (6959) (668) (1110)	8	H		145~148	C ₂₆ H ₃₁ N ₃ O ₂	7479, 748, 1006 (7494) (733) (1004)
31	H		175~176	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	6743, 536, 828 (6739) (535) (808)	9	H		200~201	C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₂	7900, 638, 683 (7901) (639) (674)
32	I		48~62	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂ ·(CH ₃) ₂ CO	7039, 753, 1026 (7055) (754) (1010)	10	H		136~161	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂	7218, 663, 1203 (7217) (663) (1182)
33	H		102~135	C ₂₇ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ ·HCl	6285, 488, 814 (6288) (494) (812)	11	H		238~244	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ ·HCl·1/2 C ₂ H ₅ O	6387, 638, 1054 (6373) (603) (1093)
						12	H		168~190	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₂	7589, 612, 1021 (7582) (629) (994)
						13	H		166~180	C ₂₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₂	7002, 543, 942 (7004) (532) (934)
						14	H		192~206	C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₂	7279, 587, 1358 (7253) (610) (1350)
						15	H		207~210	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ ·C ₂ H ₅ O·1/2 H ₂ O	6640, 576, 801 (6626) (563) (817)
						16	H		85~93	C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₄	6779, 618, 1031 (6800) (608) (1022)
						17	H		144~146	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₃	7141, 599, 833 (7149) (583) (795)
						18	H		177~178	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	7717, 530, 818 (7740) (537) (822)

*二重結合

特開昭58-189163 (10)

19	H		139~140	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	6817, 572, 795 (6785) (612) (777)
20	H		247~248	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	6531, 433, 1203 (6539) (421) (1196)
21	H		2655~2675	C ₂₃ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	6915, 429, 1052 (6932) (424) (1046)
22	H		oil	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂	7230, 745, 1150 (7051) (749) (1132)
23	O-Cl		139~140	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₂ Cl	6838, 573, 759 (6841) (557) (738)
24	O-Cl		132~134	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl	6570, 577, 1095 (6557) (576) (1061)
25	H-Cl		123~124	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₂ Cl	6838, 573, 759 (6813) (553) (734)
26	H-Cl		126~127	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl	6570, 577, 1095 (6580) (560) (1089)
27	P-Cl		128~129	C ₂₁ H ₂₁ N ₂ O ₂ Cl	6838, 573, 759 (6853) (576) (742)
28	P-Cl		154~155	C ₂₁ H ₂₂ N ₃ O ₂ Cl	6570, 577, 1095 (6547) (579) (1060)
29	P-OCH ₃		86~88	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₃	7250, 664, 769 (7254) (679) (800)

実施例 5.

3-(4-ベンジルピペラジニン-1-イル)カルボニルメチル-2-フェニルイソインドリン-1-オン シュウ酸塩

3-オキシ-2-フェニルイソインドリン-1-酢酸 2.67 g と 1-ベンジルピペラジン 1.94 g から実施例 3 と同様の方法により得られる油状の生成物 4.3 g をメタノール 4 ml に溶解し、これにシュウ酸の 2 水塩 1.5 g, メタノール 6 ml の溶液を加え、析出する結晶をろ取した。収量 4.90 g, メタノールから再結晶して精製した。融点 207-210℃

元素分析値 C₂₇H₂₇N₃O₂·C₂H₂O₄·1/2 H₂O

計算値: C 66.40; H 5.76; N 8.01

実験値: C 66.26; H 5.63; N 8.17

実施例 6.

3-オキシ-2-フェニルイソインドリン-1-プロピオン酸

(a) 3-オキシ-2-フェニルイソインドリン-1-酢酸エチルエステル 5.9 g をテトラヒドロフ

ランにとかし、水酸化ナトリウム0.88gを加え、48時間かき混ぜた。20%酢酸で分解し、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチル-エーテルで処理すると3-(2-ヒドロキシエチル)-2-フェニルイソインドリン-1-オンの結晶4.1gが得られた。融点143-144℃。

元素分析値 $C_{16}H_{15}NO_2$ として

計算値: C 75.87; H 5.97; N 5.53

実験値: C 75.88; H 5.87; N 5.29

(b) 上で得られた結晶1.0g、トリエチルアミン9mlのジクロロメタン溶液にメシルクロリド4.1mlを加え、10分間かき混ぜた。反応液を水洗、乾燥後、濃縮し、残留物をエーテルで処理すると3-メシルオキシエチル-2-フェニルイソインドリン-1-オンの結晶1.36gが得られた。融点100-101℃。

元素分析値 $C_{17}H_{17}NO_4S$ として

計算値: C 61.61; H 5.17; N 4.23

実験値: C 61.52; H 4.98; N 4.20

3-オキシ-2-フェニルイソインドリン-1-プロピオン酸1.4gにチオニルクロリド5mlを加え、70℃で10分間加熱する。過剰のチオニルクロリドを留去すると酸クロリドが得られた。ベベリジン0.51g、トリエチルアミン1.0mlのジクロロメタン溶液に、上で得られた酸クロリドを加えてかき混ぜた。反応液を水洗、乾燥後、濃縮し、残留物を酢酸エチルで処理すると結晶が得られた。融点144-145℃。

実施例5

3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルエチル-2-フェニルイソインドリン-1-オン

実施例7のベベリジンのかわりにN-メチルピペラジンをを用いて同様の反応を行うことにより目的物が得られた。融点204-205℃。

実施例9

3-ビベリジノカルボニルメチル-2-(5-クロロ-2-ピリジル)イソインドリン-1-オン

特開昭58-189163 (11)

(c) 上で得られたメシレート4.97gを含水アルコールにとかし、シアン化カリウム3.0gを加えて3時間加熱還流した。水を加えて酢酸エチルで抽出、水洗乾燥後、濃縮すると3-オキシ-2-フェニルイソインドリン-3-プロピオニトリルの結晶3.4gが得られた。融点144-145℃。

元素分析値 $C_{17}H_{14}N_2O$ として

計算値: C 77.84; H 5.38; N 10.68

実験値: C 77.71; H 5.18; N 10.55

(d) 上で得られたニトリル3.1gを濃塩酸にとかし、15時間加熱還流した。冷後、析出する結晶をろ取すると3-オキシ-2-フェニルイソインドリン-1-プロピオン酸3.3gが得られた。

融点186-187℃。

元素分析値 $C_{17}H_{15}NO_3$ として

計算値: C 72.58; H 5.37; N 4.98

実験値: C 72.49; H 5.10; N 4.99

実施例7

3-ビベリジノカルボニルエチル-2-フェニルイソインドリン-1-オン

3-オキシ-2-(5-クロロ-2-ピリジル)イソインドリン-1-酢酸1g、トリエチルアミン0.8gを乾燥したテトラヒドロフラン20mlに溶解し、氷冷下、かき混ぜながらこれにエトキシカルボニルクロリド0.39gを滴下した。30分かき混ぜた後ベベリジン0.56gを加え、さらに30分かき混ぜた。反応液を氷水500mlにあげ、酢酸エチルで抽出し、水洗、乾燥後酢酸エチルを留去した。残留物をエーテルで処理して析出する結晶をろ取し、酢酸エチルから再結晶すると無色の結晶0.32gが得られた。融点165-166℃。

実施例10

実施例9と同様にしてベベリジンの代わりに4-メチルピペラジンをを用いると、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル-2-(5-クロロ-2-ピリジル)イソインドリン-1-オンが得られた。融点190-193℃。

実施例11

3-オキシ-2-(5-クロロ-2-ピリジル

(イ) イソインドリン-1-酢酸メチルエステル

3-オキシ-2-(5-クロロ-2-ピリジル)

(イ) イソインドリン-1-酢酸1gに10%塩酸メタノール溶液20mlを加え、加熱還流した。5時間後反応液を減圧下に濃縮し、残留物に炭酸水素ナトリウム水溶液100mlを加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮すると結晶約1gが得られた。酢酸エチルとエーテルの混合物から再結晶して精製した。融点110-111℃。

元素分析値 $C_{16}H_{13}N_2O_3Cl$

計算値: C 60.67; H 4.13; N 8.84

実験値: C 60.50; H 4.13; N 8.78

実施例/2

実施例/1と同様にして下記の化合物が得られた。

(II) 3-オキシ-2-(4-メトキシフェニル)

イソインドリン-1-酢酸メチルエステル

融点 80℃

元素分析値 $C_{18}H_{17}NO_4$

9とピペリジノカルボニルメチレントリフェニルホスホラン1.8gをトルエン20mlに溶解し、これを2時間加熱還流した。放冷後、トルエンを除去し、残留物にエーテルを加えると粗結晶が得られた。本品をエーテルから再結晶すると、2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-3-ピペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オン1.0gが得られた。融点84-86℃

元素分析値 $C_{24}H_{28}N_2O_5$ として

計算値: C 67.90; H 6.65; N 6.60

実験値: C 67.88; H 6.66; N 6.56

実施例/5

実施例/2と同様にして第3表に示す化合物が得られた。

(以下余白)

特開昭58-189163(12)

計算値: C 69.44; H 5.50; N 4.50

実験値: C 69.56; H 5.07; N 5.62

実施例/3

実施例/1の(a)-(c)と同様にして次の化合物が得られる。

(I) 3-オキシ-2-(3-クロロフェニル)

イソインドリン-1-酢酸エチルエステル

融点 82-83℃

元素分析値 $C_{18}H_{16}NO_3Cl$

計算値: C 65.55; H 4.89; N 4.24

実験値: C 65.51; H 4.73; N 4.11

(II) 3-オキシ-2-(4-クロロフェニル)

イソインドリン-1-酢酸エチルエステル

融点 55-56℃

元素分析値 $C_{18}H_{16}NO_3Cl$

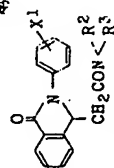
計算値: C 65.55; H 4.89; N 4.24

実験値: C 65.27; H 4.64; N 4.00

実施例/4








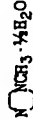










3-ヒドロキシ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-イソインドリン-1-オン1.1

表 3



No	X ¹	N < R ² R ³	R ² R ³	融点(℃)	分子式	元素分析値		
						計算値	実験値	(実験値)
						C	H	N
1	p-OCH ₃			119~120	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₅	7299 (7323)	693 (698)	740 (728)
2	p-OCH ₃			139~140	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₅ S	6520 (6516)	547 (545)	760 (746)
3	p-NO ₂			168~176	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₄	6648 (6610)	558 (554)	1107 (1090)
4	p-OH			216~220	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	7198 (7180)	633 (625)	799 (758)
5	p-CO ₂ C ₂ H ₅			144~145	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄	7039 (7030)	616 (607)	714 (705)
6	p-NH ₂ ·HCl			176~186	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₂ ·HCl	6536 (6539)	627 (624)	1089 (1081)
7	p-NHCOCH ₃			183~185	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	7057 (7041)	644 (644)	1073 (1068)

特開昭58-189163(13)

8	$\text{P-OC}_2\text{H}_5$		118~120	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$	7299 (7277)	692 (686)	740 (725)
9	$\text{P-OCH}_2\text{Ph}$		171~173	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$	7634 (7661)	641 (646)	636 (618)
10	P-NO_2		208~210	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	6395 (6373)	562 (571)	1420 (1414)
11	P-CH_3		142~144	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	7583 (7587)	694 (703)	804 (822)
12	$\text{P-OC}_2\text{H}_5$		198~199	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$	6982 (6964)	586 (594)	740 (725)
13	$\text{P-O-}\pi\text{-C}_4\text{H}_9$		59~62) 64~66	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$	7386 (7414)	744 (761)	689 (695)
14	$\text{P-CH(CH}_3\text{)CH}_3$		168~174	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	7299 (7276)	692 (691)	740 (723)
15	P-CH_3		160~161	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	7094 (7119)	704 (660)	1128 (1123)
16	P-OH		205~207	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	7251 (7276)	664 (644)	769 (795)
17	P-F		113~114.5	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FN}_2\text{O}_2$	7157 (7181)	601 (584)	795 (813)
18	$\text{P-(CH}_2\text{)}_2\text{OOCCH}_3$		104~105	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$	7141 (7160)	671 (660)	666 (681)
19	$\text{P-(CH}_2\text{)}_2\text{-OH}$		153~155	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$	7299 (7272)	693 (686)	740 (743)
20	P-CH_3		108~110	$\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FN}_2\text{O}_2$	6566 (6554)	526 (555)	696 (687)
21	3,4-diOCH_3		119~120	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$	7003 (6973)	664 (678)	710 (709)
22	3,5-diOCH_3		122~123	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$	7003 (6998)	664 (649)	710 (715)
23	2,5-diOCH_3		油状物	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$	7003 (6989)	664 (661)	710 (712)
24	4-CONH_2		210~211	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$	7001 (6969)	614 (605)	1113 (1123)
25	$\text{P-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$		100~105	$\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$	6960 (6937)	635 (643)	706 (696)

* 二重結合点

実施例 6.

1) 3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-イソインドリン-1-オン120gとエトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホラン16.0gのトルエン溶液(200ml)を3時間加熱還流した。放冷後トルエンを留去し、残査をメタノール100mlに溶解し、これに炭酸カリウム10gを水70mlに溶解して調製した水溶液を加え、穏やかに1時間加熱還流した。放冷後水200mlとエーテル300mlを加え、よく振り混ぜた。水層を分離し、これを5N塩酸水で酸性にすると実施例2b)に記載した3-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)イソインドリン-1-酢酸12gが得られた。

2) 上記の酢酸誘導体6.53gをチオニルクロリド30mlに溶解し、10分間穏やかに加熱還流した。放冷後過剰のチオニルクロリドを減圧下に留去すると対応する酸クロリドが得られた。本品は精製することなく100mlのジクロロメタンに溶解した。この溶液に氷水で冷やしながら8-メン

トール3.12gのピリジン溶液(100ml)を少量ずつ加えた。3時間後氷水400mlを加え生成物をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層は水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去すると粗結晶7.9gが得られた。本品は8-メンチルエステルのジアステレオマーである。

3) 上記で得た8-メンチルエステル7.9gを酢酸エチルを使用して分別再結晶した。その結果2種類のジアステレオマーを純粋に得た。

A) (—)-3-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)-イソインドリン-1-酢酸-8-メンチルエステル

融点 179.5~180.5℃

元素分析 $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ として

計算値 C 74.45; H 7.64; N 3.22

実験値 C 74.60; H 7.66; N 3.18

旋光度 $[\alpha]_D^{23} -8.26^\circ$ ($c=1.0$, クロロホルム中)

B) (+)-3-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)-イソインドリン-1-酢酸-8-メ

特開昭58-189163 (14)

ンチルエステル

融点 199~200℃

元素分析 $C_{27}H_{33}NO_4$ として

計算値 C 74.45; H 7.64; N 3.22

実験値 C 74.65; H 7.64; N 3.17

旋光度 $[\alpha]_D^{23} +4.07^\circ$ ($c=1.0$, クロロホルム中)

IV) 上記で分割して得たエステル体A), B)をそれぞれジオキサン-35%塩酸で加水分解し、フェミ化することなく光学活性なカルボン酸を得た(メタノールから再結晶した)。

A) (−)-3-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)-イソインドリン-1-酢酸

融点 245~246℃

元素分析 $C_{17}H_{15}NO_4$ として

計算値 C 68.67; H 5.08; N 4.71

実験値 C 68.59; H 5.04; N 4.70

旋光度 $[\alpha]_D^{23} -6.03^\circ$ ($c=0.5$, メタノール中)

B) (+)-3-オキソ-2-(4-メトキシ

元素分析 $C_{22}H_{24}N_2O_3$ として

計算値 C 72.50; H 6.64; N 7.69

実験値 C 72.69; H 6.65; N 7.60

旋光度 $[\alpha]_D^{23} -13.4^\circ$ ($c=1.0$, クロロホルム中)

VI) (+)の酢酸化合物(B)を上記(V)と同様に処理し、下記の化合物を得た。

B') (+)-2-(4-メトキシフェニル)-3-ビペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オン

融点 110~111℃

元素分析 $C_{22}H_{24}N_2O_3$ として

計算値 C 72.50; H 6.64; N 7.69

実験値 C 72.55; H 6.64; N 7.66

旋光度 $[\alpha]_D^{23} +13.5^\circ$ ($c=1.0$, クロロホルム中)

実施例17

2-シクロヘキシル-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オン1.2gとビペリジノカルボニルメチレントリフェニルホスホラン2.2gのトルエ

ンフェニル)-イソインドリン-1-酢酸

融点 245~246℃

元素分析 $C_{17}H_{15}NO_4$ として

計算値 C 68.67; H 5.08; N 4.71

実験値 C 68.55; H 5.02; N 4.72

旋光度 $[\alpha]_D^{23} +6.02^\circ$ ($c=0.5$, メタノール中)

V) 上記の(−)の酢酸化合物(A)のジメチルホルムアミド溶液に当量のビペリジンと1.2当量のシアノリン酸ジエチルを0℃で加え、ついでトリエチルアミンを加え、15分間かき混ぜた。反応液に水を加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンは水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溜去すると粗結晶が得られた。エーテルから再結晶すると光学活性な目的化合物が収率良く得られた。

A') (−)-2-(4-メトキシフェニル)-3-ビペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オン

融点 110~111℃

ン溶液(30ml)を3時間加熱還流した。放冷後トルエンを溜去し、残査にエーテルを加えるとトリフェニルホスフィンオキsidが析出した。これを別後処理を放置すると粗結晶が得られた。エーテルから再結晶すると2-シクロヘキシル-3-ビペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オン1.3gが得られた。

融点 158.5~159.5℃

元素分析 $C_{21}H_{28}N_2O_2$ として

計算値 C 74.08; H 8.29; N 8.23

実験値 C 74.16; H 8.00; N 8.20

実施例18

A) 2,3,6,7-テトラヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-5H-1,4-ジチノ(2,3-C)ピロール-5,7-ジオン(850g)をメタノール-テトラヒドロフラン(1:1, 80ml)に懸濁し、氷冷下、かき混ぜながら水酸化ナトリウム(0.88g)を加える。約3時間かき混ぜたのち、氷水にかけ、酢酸エチルで抽出、水洗し、乾燥(Na_2SO_4)後濃縮すると

特開昭58-189163(15)

結晶として2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-7-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-5H-1, 4-ジチノ〔2, 3-C〕ピロール-5-オン(8.40g)が得られた。

融点 153~154℃

元素分析値 $C_{13}H_{13}NO_3S_2$ として

計算値 C 52.86; H 4.44; N 4.74

実験値 C 52.63; H 4.40; N 4.60

出発物質として用いた2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-5H-1, 4-ジチノ〔2, 3-C〕ピロール-5-オンは H. R. Schweizer, Helv. Chim. Acta, 52, 2221(1969) により製造した。

融点 181~182℃

b) 2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-7-ヒドロキシ-6-(4-メトキシフェニル)-5H-1, 4-ジチノ〔2, 3-C〕ピロール-5-オン(1.48g)、ピベリジノカルボニルメチレントリフェニルホスホラン(3.4g)をトルエン(30ml)に加熱溶解し、12時間加熱還流した。

反応液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メチレンクロリド:酢酸エチル=10:1)で精製した。得られた粗結晶を酢酸エチルおよびエーテルの混合物から再結晶すると融点163~164℃, 183~185℃(二重融点)の2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-7-ピベリジノカルボニルメチレン-5H-1, 4-ジチノ〔2, 3-C〕ピロール-5-オンの結晶(1.45g)が得られた。

元素分析値 $C_{20}H_{24}N_2O_3S_2$ として

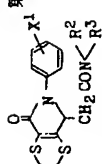
計算値 C 59.38; H 5.98; N 6.93

実験値 C 59.32; H 5.97; N 6.71

実施例/9

実施例/8と同様にして第4表に示す化合物を得た。

第4表



№	X ¹	N<R ² / _{R³}	融点(℃)	分子式	元素分析値 計算値 (実験値)
1	p-Cl		186~189	C ₁₉ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ S ₂	C 55.80 51.8 685 (55.87) (50.6) (682)
2	p-Cl		182~183	C ₂₀ H ₂₃ ClN ₂ O ₃ S ₂	56.79 54.8 662 (56.73) (54.6) (654)
3	p-OCH ₃		135~136)* 147~148	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₃ S ₂	60.26 62.6 689 (60.54) (62.2) (667)
4	H		200	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	60.93 59.2 748 (61.01) (60.3) (745)
5	H		152~153	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	61.82 62.3 721 (61.93) (64.0) (722)
6	p-OCH ₃		173~175	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S ₂	58.43 56.8 717 (58.20) (56.9) (708)
7	p-Cl		185~186	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₃ S ₂	54.74 48.5 709 (54.89) (48.0) (714)
8	H		204	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₂	59.97 55.9 777 (59.90) (55.6) (768)
9	p-OCH ₃		109~114	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂	57.26 60.1 1002 (57.09) (58.4) (1016)
10	p-OCH ₃		167~168	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	58.13 61.6 714 (58.08) (59.7) (719)
11	p-OCH ₃		204~206	C ₂₁ H ₁₉ N ₂ O ₃ S ₂	58.59 44.5 651 (58.50) (45.0) (650)
12	p-OCH ₃		157~158	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃ S ₃	52.92 49.3 686 (52.58) (47.1) (677)
13	p-OCH ₃		142~144	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₄ S ₂	56.14 54.6 689 (55.87) (52.5) (664)
14	p-Cl		183~184	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₂ O ₃ S ₂	59.30 49.8 865 (59.04) (49.3) (861)
15	p-OCH ₃		193~194	C ₂₅ H ₂₆ N ₃ O ₃ S ₂	60.10 52.5 841 (60.13) (51.8) (843)
16	p-OCH ₃		152~153	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂	62.70 54.9 636 (62.74) (53.9) (652)

*二重融点

特開昭58-189163 (16)

実施例 20

6-(5-クロロ-2-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-5H-ピロロ(3,4-b)ピラジン-5-オン786 mgとピベリジノカルボニルメチレントリフエニルホスホラン1.17 gを乾燥トルエン15 mlに溶解し、6時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去し、残渣にエーテルを加えると粗結晶が得られた。粗結晶を回収し、ついでジクロロメタン-エーテル(1:5)から再結晶すると6-(5-クロロ-2-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-7-ピベリジノカルボニルメチル-5H-ピロロ(3,4-b)ピラジン-5-オン921 mgが得られた。

融点 212~213℃

元素分析 $C_{18}H_{18}ClN_4O_3$

計算値 C 58.14; H 4.88; N 18.84

実験値 C 58.15; H 4.97; N 18.81

実施例 21

a). 6-(5-クロロ-2-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-7-ヒドロキシ-5H-ピロロ(3

別した。溶媒を留去すると6-(5-クロロ-2-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ(3,4-b)ピラジン-5-オン-7-酢酸の粗結晶が得られた。本品は精製することなく乾燥ジメチルホルムアミド20 mlに溶解し氷冷した。この溶液にN-メチルピベラジン0.5 gとトリエチルアミン0.5 mlついでシアノリン酸ジエチル0.82 gを加え、氷冷下3時間かき混ぜた。反応液に水100 mlを加え、生成物をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンは水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去すると粗結晶が得られた。本品をエーテル-ジクロロメタン(3:1)から再結晶すると6-(5-クロロ-2-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-7-(4-メチルピベラジン-1-イル)カルボニルメチル-5H-ピロロ(3,4-b)ピラジン-5-オンの水和物1.0 gが得られた。

融点 244~246℃

元素分析 $C_{18}H_{19}ClN_6O_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として

計算値 C 54.61; H 5.09; N 21.23

,4-b)ピラジン-5-オン1.05 gとエトキシカルボニルメチレントリフエニルホスホラン1.39 gを乾燥トルエン30 mlに溶解し、6時間加熱還流した。放冷後溶媒を留去した。生成物はシリカゲルカラムクロマトにより分離精製した。ジクロロメタン-酢酸エチル(2:1)により溶出される画分を集めて、溶媒を留去すると粗結晶が得られた。エーテル-ジクロロメタン(5:1)から再結晶すると6-(5-クロロ-2-ピリジル)-6,7-ジヒドロ-7-エトキシカルボニルメチル-5H-ピロロ(3,4-b)ピラジン-5-オン1.2 gが得られた。

融点 170~171℃

元素分析 $C_{15}H_{13}ClN_4O_3$ として

計算値 C 54.14; H 3.94; N 16.84

実験値 C 54.01; H 4.00; N 16.84

b) 上記(a)で得た化合物1.2 gをメタノール30 mlに溶解し、これに水酸化ナトリウム200 mgを加え60℃に加熱した。1時間後、3N塩酸-メタノールで中和し、析出した塩化ナトリウムを回収した。

実験値 C 54.80; H 4.74; N 21.21

実施例 22

2-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリン-1-オン2.59 gとピベリジノカルボニルメチレントリフエニルホスホラン4.6 gを乾燥トルエン50 mlに溶解し、穏やかに20時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトを用いて分離精製した。ジクロロメタン-酢酸エチル(5:1)により溶出される画分を濃縮すると粗結晶が得られた。本品をエーテル-ヘキサン(1:3)から再結晶すると2-(4-メトキシフェニル)-3-ピベリジノカルボニルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリン-1-オン1.87 gが得られた。

融点 101~102℃

元素分析 $C_{22}H_{28}N_2O_3$ として

計算値 C 71.71; H 7.66; N 7.60

実験値 C 71.83; H 7.59; N 7.75

実施例 23

特開昭58-189163 (17)

2-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリン-1-オンを上記実施例22と同様に処理すると2-(4-クロロフェニル)-3-ピペリジノカルボニルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリン-1-オンが得られた。

融点 120~122℃

元素分析 $C_{21}H_{25}ClN_2O_2$

計算値 C 67.64; H 6.75; N 7.51

実験値 C 67.91; H 6.74; N 7.58

実施例24

2-(4-クロロフェニル)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリン-1-オンを上記実施例22と同様に反応を行ない2-(4-クロロフェニル)-3-ヘキサメチレンイミノカルボニルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリン-1-オンを得た。

融点 169~170℃

元素分析 $C_{22}H_{27}ClN_2O_2$ として

計算値 C 68.29; H 7.03; N 7.24

リン-1-オン2.59gのトルエン溶液(30ml)にエトキシカルボニルメチレントリフェニルホスホラン3.0gを加え、48時間穏やかに加熱還流した。放冷後溶媒を留去し、残留物をメタノール30mlに溶解した。これに炭酸カリウム3gと水10mlを加え1時間加熱還流した。放冷後メタノールを留去し、残留物に水100mlとジクロロメタン100mlを加えよくかき混ぜた。水層を分離し、これを5%塩酸水で酸性にすると結晶が得られた。本品を水洗し、乾燥後メタノール-エーテル(1:3)から再結晶すると2-(4-メトキシフェニル)-3-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリン-1-酢酸2.46gが得られた。

融点 203~204℃

元素分析 $C_{17}H_{19}NO_4$ として

計算値 C 67.76; H 6.36; N 4.65

実験値 C 68.01; H 6.40; N 4.91

II) 上記と同様にして2-(4-クロロフェニル)-3-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ

実験値 C 68.46; H 6.87; N 7.28

実施例25

実施例22と同様にして以下の化合物を得た。

I) 2-(4-メトキシフェニル)-3-ピペリジノカルボニルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリン-1-オン

融点 114~115℃

元素分析 $C_{21}H_{26}N_2O_3$ として

計算値 C 71.16; H 7.39; N 7.90

実験値 C 71.19; H 7.21; N 8.05

II) 2-(4-メトキシフェニル)-3-ヘキサメチレンイミノカルボニルメチル-4,5,6,7-テトラヒドロイソインドリン-1-オン

融点 113~114℃

元素分析 $C_{23}H_{30}N_2O_3$ として

計算値 C 72.22; H 7.91; N 7.32

実験値 C 72.30; H 7.80; N 7.31

実施例26

I) 2-(4-メトキシフェニル)-3-ヒドロキシ-4,5,6,7-テトラヒドロイソインド

リン-1-酢酸を得た。

融点 177~178℃

元素分析 $C_{16}H_{16}ClNO_3$ として

計算値 C 62.85; H 5.27; N 4.58

実験値 C 62.88; H 5.15; N 4.68

実施例27

2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロ-3-ピペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オン、および2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロ-3-ピペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オン

N-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロフタルイミド1.2gをメタノール80ml、テトラヒドロフラン80mlに懸濁し、氷冷下、かき混ぜながら水酸化ナトリウム1.6gを加えた。水300mlを加え、粗結晶を濾取すると3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-5-ニトロイソインドリン-1-オンと3-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロイソインドリン-1-オンの混合物1.1gが得られた。

ここで得られた混合物 6.0 g とピペリジノカルボニルメチレントリフェニルホスホラン 3 g をトルエン 200 ml に加熱溶解し、3 時間加熱還流した。冷却析出する結晶を回収し、トルエンから再結晶すると 2-(4-メトキシフェニル)-6-ニトロ-3-ピペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オン 2.2 g が得られた。

融点 209-210℃

元素分析値 $C_{22}H_{23}N_3O_5$ として

計算値 C 64.53; H 5.66; N 10.26

実験値 C 64.37; H 5.51; N 10.24

NMR δ ($CDCl_3$ 中): 7.88(1H, d, 4-H),

8.38(1H, dd, 5-H), 8.65(1H, d, 7-H)

上記の母液を濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、トルエン-酢酸エチルで溶出した。最初に溶出される画分から得られる粗結晶を酢酸エチルから再結晶して対応する 5-ニトロ体 2.0 g が得られた。

融点 187-189℃

元素分析値 $C_{22}H_{23}N_3O_5$

特開昭58-189163(18)

計算値 C 64.53; H 5.66; N 10.26

実験値 C 64.26; H 5.57; N 10.22

NMR δ ($CDCl_3$ 中): 8.01(1H, d, 7-H),

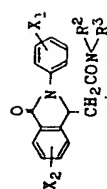
8.34(1H, dd, 6-H), 8.52(1H, d, 4-H)

続いて溶出される画分から 5-ニトロ体と 6-ニトロ体の混合物 2.4 g が得られた。さらに溶出される画分から得られる粗結晶をトルエンから再結晶して 6-ニトロ体 1.0 g が得られた。

実施例 28.

実施例 27 と同様にして第 5 表に示す化合物が得られた。

第 5 表



No.	X ₁	X ₂	R ² N<R ³	分子式	融点(℃)	元素分析値 (実験値)
						C H N
1	p-OCH ₃	4-NO ₂	N	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅	197~198	6453 566 1026 (6452)(593)(1033)
2	p-OCH ₃	5-NH ₂	N	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ ·1/4H ₂ O	239~243	6882 689 1095 (6896)(685)(1081)
3	p-OCH ₃	6-NH ₂	N	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₃ ·1/4H ₂ O	198~200	6882 689 1095 (6909)(672)(1076)
4	p-OCH ₃	5-NHAc	N	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄	198~222	6839 646 997 (6823)(641)(975)
5	p-OCH ₃	5-NHAc	N	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₄	250~252	6839 646 997 (6827)(650)(978)
6	p-OCH ₃	5-Cl	N	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₃ O ₃	153~154	6624 581 702 (6627)(589)(700)
7	p-OCH ₃	6-Cl	N	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₃ O ₃	144~146	6624 581 702 (6631)(579)(710)
8	p-OCH ₃	6-COOCH ₃	N	C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₅	139~141 162~164	6823 620 663 (6827)(619)(656)
9	p-OCH ₃	6-COOH ₂	N	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₄	273~280	6779 618 1031 (6776)(611)(1022)
10	p-OCH ₃	6-COOH	N	C ₂₃ H ₂₄ N ₃ O ₅	232~236	6763 592 686 (6772)(576)(679)
11	p-OCH ₃	5-COOH	N	C ₂₃ H ₂₄ N ₃ O ₅	249~256	6763 592 686 (6751)(589)(662)
12	p-OCH ₃	5,6-di-Cl	N	C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ N ₃ O ₃	172~174	6097 512 647 (6086)(514)(631)
13	p-OCH ₃	5-Cl	N-CH ₃	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	169~171	6384 584 1015 (6388)(580)(1009)

*二重結点

特開昭58-189163 (19)

実施例 29

実施例 / 4 と同様にして 2-(7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オンより 2-(7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3-ビペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オンが得られた。

融点 217-218℃

元素分析値 $C_{23}H_{21}ClN_4O_2$ として

計算値 C 65.63; H 5.03; N 13.31

実験値 C 65.88; H 4.93; N 13.40

実施例 30

実施例 / 8 と同様にして 2,3,6,7-テトラヒドロ-7-ヒドロキシ-6-(4-フルオロフェニル)-5H-1,4-ジチノ(2,3-C)ピロール-5-オンから 2,3,6,7-テトラヒドロ-6-(4-フルオロフェニル)-7-ビペリジノカルボニルメチル-5H-1,4-ジチノ(2,3-C)ピロール-5-オンが得られた。

同様に処理して(-)-2,3,6,7-テトラヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-7-ビペリジノカルボニルメチル-5H-1,4-ジチノ(2,3-C)ピロール-5-オンを得た。

旋光度 $[\alpha]_D^{23} = -15.6^\circ$ ($c = 1.0$, クロロホルム中)

融点 191-192℃

元素分析値 $C_{20}H_{24}N_2O_3S_2$ として

計算値 C 59.38; H 5.98; N 6.93

実験値 C 59.36; H 5.99; N 6.84

実施例 32

実施例 2ノと同様にして 3-オキソ-2-(7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-イソインドリン-1-酢酸と N-メチルピペラジンから 2-(7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニルメチル-イソインドリン-1-オンを得た。

融点 212-213℃

元素分析値 $C_{23}H_{22}ClN_5O_2$ として

融点 173-192℃

元素分析値 $C_{19}H_{21}FN_2O_2S_2$ として

計算値 C 58.14; H 5.39; N 7.14

実験値 C 58.13; H 5.21; N 7.10

実施例 31

1) 実施例 / 6 と同様にして 2,3,6,7-テトラヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-5-オキソ-5H-1,4-ジチノ(2,3-C)ピロール-7-酢酸を常法に従ってシンコニンで分解し、光学活性な(-)-2,3,6,7-テトラヒドロ-6-(4-メトキシフェニル)-5-オキソ-5H-1,4-ジチノ(2,3-C)ピロール-7-酢酸を得た。

旋光度 $[\alpha]_D^{23} = -58.6^\circ$ ($c = 1.0$, メタノール中)

融点 204-205℃

元素分析値 $C_{15}H_{15}NO_4S_2$ として

計算値 C 53.39; H 4.48; N 4.15

実験値 C 53.62; H 4.43; N 4.03

1) 上記で得た(-)-カルボン酸を実施例 / 6(v)と

計算値 C 63.37; H 5.09; N 16.07

実験値 C 63.36; H 5.11; N 16.09

実施例 33

実施例 / 8(b)と同様にして 2-(2-メチルキノリン-4-イル)-3-ヒドロキシイソインドリン-1-オンとビペリジノカルボニルメチレントリフェニルホスホランから 2-(2-メチルキノリン-4-イル)-3-ビペリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オンを得た。

融点 200-202℃

元素分析値 $C_{25}H_{25}N_3O_2$ として

計算値 C 75.16; H 6.31; N 10.52

実験値 C 75.21; H 6.33; N 10.46

実施例 34

実施例 22 と同様にして 5-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)イソインドリン-1-オンとビペリジノカルボニルメチレントリフェニルホスホランから 5-クロロ-2-(7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3-ビペリジノ

カルボニルメチルイソインドリン-1-オンを得た。

融点 272-274℃

元素分析値 $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2$ として

計算値 C 60.67; H 4.43; N 12.30

実験値 C 60.54; H 4.34; N 12.25

実施例 35

実施例 22 と同様にして 6-クロロ-3-ヒドロキシ-2-(7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)イソインドリン-1-オンから 6-クロロ-2-(7-クロロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3-ビベリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オンを得た。

融点 295-297℃

元素分析値 $C_{23}H_{20}Cl_2N_4O_2$ として

計算値 C 60.67; H 4.43; N 12.30

実験値 C 60.60; H 4.25; N 12.21

実施例 36

6-クロロ-3-オキソ-2-(4-メトキシフェニル)イソインドリン-1-酢酸エチル 1.0

加え、混合物を圧縮錠剤機で圧縮して錠剤 1 錠当たり (1) 1 等を含有する直径 7 mm の錠剤 1000 個を製造した。

製剤例 2

- (1) 6-クロロ-2-(4-メトキシフェニル)-3-(4-メチルビベリジン-1-イル)カルボニルイソインドリン-1-オン

2 g

- (2) 乳糖 8.8 g

- (3) トウモロコシ澱粉 2.9 g

- (4) ステアリン酸マグネシウム 1 g

1000 錠 120 g

製剤例 1 と同様にして錠剤 1 錠当たり (1) 2 等を含有する直径 7 mm の錠剤 1000 個を製造した。

参考例 1

塩化クロルアセチル 5.65 g のトルエン溶液 (400 ml) を 5℃ に冷やし、これにビベリジン 8.52 g のトルエン溶液 (200 ml) を少量ずつ加えた。反応液は 5℃ で 3 時間、25℃ で 1 時間かき混ぜた。析出した結晶を濾別し、母液にトリ

特開昭 58-189163 (20)

メチルイソインドリン-1-オン 1.0 g を得た。本品は第 5 表 13 表示の化合物と一致した。

融点 169-171℃

製剤例 1

- (1) 2-(4-クロロフェニル)-3-ビベリジノカルボニルメチルイソインドリン-1-オン 1 g

- (2) 乳糖 8.9 g

- (3) トウモロコシ澱粉 2.9 g

- (4) ステアリン酸マグネシウム 1 g

1000 錠 120 g

(1), (2) および 1.7 g のトウモロコシ澱粉を混和し、7 g のトウモロコシ澱粉から作ったペーストとともに顆粒化し 5 g のトウモロコシ澱粉と (4) を

フェニルホスフィン 1.17 g を加え、6 時間 80℃ に加熱した。放冷後、析出した結晶を濾取するとビベリジノカルボニルメチルトリフェニルホスホニウムクロリドの結晶 1.25 g を得た。これを冷水 1 l に溶解し、水で冷却しながら 0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 500 ml 加えた。析出した結晶を濾取し、水洗後乾燥した。メチレンクロリド-エーテル (1:10) から再結晶するとビベリジノカルボニルメチレントリフェニルホスホランの結晶 9.1 g を得た。

融点 180-188℃

元素分析 $C_{25}H_{26}NOP$ として

計算値 C 77.50; H 9.37; N 3.62

実験値 C 77.71; H 9.61; N 3.54

参考例 2

参考例 1 と同様にして次の化合物を得た。

- (1) ビロリジノカルボニルメチレントリフェニルホスホラン

融点 202-204℃

元素分析 $C_{24}H_{24}NOP$ として

特開昭58-189163(21)

計算値 C 77.19; H 6.48; N 3.75
 実験値 C 77.10; H 6.58; N 3.79
 I) ヘキサメチレンイミノカルボニルメチレント
 リフエニルホスホラン
 融点 189~192℃
 元素分析 C₂₆H₂₈NOP として
 計算値 C 77.78; H 7.03; N 3.49
 実験値 C 77.49; H 6.96; N 3.49

代理人 弁理士 天 井 作 次

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³
 // A 61 K 31/40
 31/425
 31/44
 31/495
 31/535
 31/55
 (C 07 D 401/04
 209/00
 213/00)
 (C 07 D 401/04
 209/00
 215/00)
 (C 07 D 401/06
 209/00
 211/00)
 (C 07 D 401/12
 209/00
 213/00)
 (C 07 D 417/06
 209/00
 277/00)
 (C 07 D 417/12
 209/00
 277/00)

識別記号
 A A E

庁内整理番号
 6408-4C
 6408-4C
 6675-4C
 6675-4C
 6675-4C
 6675-4C
 —
 6807-4C
 7138-4C
 —
 6807-4C
 6675-4C
 —
 6807-4C
 7138-4C
 —
 6807-4C
 7330-4C
 —
 6807-4C
 7330-4C

優先権主張 ②1982年10月7日③世界知的所
 有権機関(WO)・モナコ(MC)
 ①PCT/JP82/00401
 ②1982年2月5日③世界知的所
 有権機関(WO)・モナコ(MC)
 ①PCT/JP83/00032

⑦発 明 者 佐治美昭
 川西市緑台1丁目8番地の33